



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

REBECCA CASTELO BRANCO SOUSA

LEITE MATERNO E PROTEÇÃO IMUNE DO LACTENTE – O PAPEL
DA IgA

BRASÍLIA
2016

REBECCA CASTELO BRANCO SOUSA

LEITE MATERNO E PROTEÇÃO IMUNE DO LACTENTE – O PAPEL
DA IgA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade de Brasília como requisito
parcial para obtenção do grau de
Nutricionista

Orientador: Prof^a Cecília Beatriz Fiuza
Favalli

BRASÍLIA

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, razão da minha existência. Aos meus pais, Yolanda e Paulo pelo apoio e compreensão nos dias que estive ausente para me dedicar ao curso. Aos meus irmãos, Matheus e Isabella, que sempre me incentivaram a continuar nesta caminhada. Agradeço ao meu noivo pela enorme paciência e suporte concedido ao final da minha graduação.

A minha orientadora Cecília, que tenho grande admiração, pelos ensinamentos e paciência que foram concedidos ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

A todos os meus colegas que de alguma forma contribuíram diretamente ou indiretamente para a concretização dessa conquista. Obrigada!

“Para quem não sabe qual caminho seguir, qualquer um serve”

Autor desconhecido

RESUMO

A amamentação exclusiva (AME) até os seis meses diminui risco de mortalidade, infecções gastrointestinais e garante o crescimento e desenvolvimento do bebê. Há mudanças na composição do leite materno conforme a idade do lactente. O mesmo se apresenta em três formas: colostro, leite de transição e leite maduro. O colostro tem maior concentração de proteínas e anticorpos que fortificam o sistema imunológico do lactente. Do sétimo dia ao vigésimo dia pós-parto, o colostro se altera para o leite de transição caracterizado pelo aumento da concentração de carboidrato e lipídio. Dentre os anticorpos presentes no leite materno, a imunoglobulina A (IgA) aparece em maior concentração e é a principal imunoglobulina atuante nas mucosas. Na presença de patógenos no intestino, por exemplo, ela está presente na secreção mucosa, evitando a aderência de micro-organismos patogênicos. Esta é produzida nos órgãos linfóides associados à mucosa e sofre transcitose nas células epiteliais, o que facilita seu deslocamento, reconhecimento de patógenos e proteção imune no caso dos recém-nascidos em aleitamento materno. Considerando a relevância da IgA na proteção e manutenção da homeostasia nas mucosas, o presente estudo pretende realizar pesquisas bibliográficas que contenham em seu estudo amostras de leite humano materno quanto à presença de IgA nas diferentes fases do aleitamento materno e demonstrar o papel imune que a mesma desempenha. Dado exposto, ainda há poucos estudos a longo prazo com humanos que possam expandir o papel protetor da IgA aos recém-nascidos amamentados. De fato, é inegável que a amamentação exclusiva por seis meses (no mínimo) traga por meio da IgA e outros nutrientes presentes no leite materno a proteção fundamental para o desenvolvimento do lactente.

Palavras-chave: leite materno humano; IgA; lactente

LISTA DE SIGLAS

IgA: imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

TGF β : fator de crescimento β

NK: natural killer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.2. JUSTIFICATIVA	10
1.2.1. Objetivo Geral	10
1.2.2. Objetivos Específicos	10
3. METODOLOGIA	11
4. INTRODUÇÃO AO SISTEMA IMUNE	12
4.1 IMUNIDADE INATA	13
4.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA	13
5. LINFÓCITOS B	14
5.1 DESENVOLVIMENTO DOS LINFÓCITOS	14
6. ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS B	16
6.1 ATIVAÇÃO DO LINFÓCITO B E PRODUÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS	19
8. ESTRUTURA DAS IMUNOGLOBULINAS - ISOTIPOS OU CLASSES	19
9. MALT (TECIDOS LINFOIDES ASSOCIADOS ÀS MUCOSAS)	25
10. LEITE MATERNO	27
10.1 COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS	27
10.2 TRANSFERÊNCIA DE ANTICORPOS NO LEITE MATERNO	28
10.3 CONCENTRAÇÃO DE IGA NOS ESTÁGIOS DE LACTAÇÃO	30
11. IGA NA DEFESA CONTRA VÍRUS E BACTÉRIAS NA MICROBIOTA INTESTINAL	31
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, o aleitamento materno deve ser exclusivo até os seis meses de idade, sem acréscimo de líquidos ou semi-líquidos. Após os seis meses, é acrescida a alimentação complementar (papa de fruta e papa salgada). A amamentação exclusiva (AME) até os seis meses diminui risco de mortalidade, infecções gastrointestinais e garante o crescimento e desenvolvimento do bebê (KRAMER; KAKUMA, 2002). O leite materno é composto de proteína (70% de proteína do soro e 30% de caseína), carboidrato (40% de lactose) e lipídio que é o componente que mais varia durante a lactação e fornece cerca de 50% da energia (BOURGES, 2008).

Há mudanças na composição do leite materno conforme a idade do lactente. Após o parto até o sexto dia de nascimento o leite materno se apresenta na forma de colostro, é um fluido advindo dos meses de gestação, apresenta-se amarela pela presença de carotenoides. Do contrário que muitos pensam, o colostro é o que tem mais proteína e menos gordura, quando comparado ao leite materno maduro. Tais características influenciam na saída do mecônio. Do sétimo dia ao vigésimo dia pós-parto, o colostro se altera para o leite de transição caracterizado pelo aumento da concentração de carboidrato e lipídio (EUCLYDES, 2000).

O leite materno aumenta a disponibilidade e absorção dos nutrientes, fator que contribui para a defesa contra antígenos patógenos. Além disso, o aleitamento materno permite a imunização passiva, pela presença de anticorpos maternos que são essenciais para a imunidade neonatal (PERRE, 2003).

Os anticorpos fazem parte da imunidade adaptativa também conhecida como adquirida. Tal imunidade é capaz de reconhecer diferentes microrganismos e moléculas além de ter como propriedade o desenvolvimento de memória, que permite uma resposta mais intensa e rápida para eliminar determinado patógeno numa segunda exposição. A quantidade de células sanguíneas começam a elevar aos dois anos de idade, quando atingem os 6 anos de idade, gradualmente começam a diminuir até atingir a quantidade de células de um adulto (ABBAS, 2012).

O sistema imunológico apresenta duas linhas de defesa: imunidade natural ou inata e imunidade adquirida ou adaptativa composta pela imunidade humoral e

imunidade celular. A imunidade natural, como o nome já diz, é inato, resposta pronta e rápida para o combate a agentes infecciosos. A resposta da imunidade natural age pelo reconhecimento de estruturas básicas dos patógenos, apresentando assim uma diversidade limitada pois não difere de um microrganismo do outro, dentro de uma mesma classe. A resposta é composta de barreiras físicas, biológicas e químicas como o epitélio (pêlos), secreções (sudorese) e o pH da pele que agem impedindo o crescimento de microrganismos. As células especializadas que compõem a resposta imune natural são: células NK (*natural killer*), neutrófilos e macrófagos. Estímulos específicos da imunidade natural desencadeiam a ativação de sistema complemento e a síntese de proteínas reguladoras da resposta tais como citocinas e quimiocinas (ABBAS, 2012).

Por outro lado, as células efectoras da imunidade adaptativa são os linfócitos T e B que possuem ampla gama de especificidade de reconhecimento antigênico pelos eventos de recombinação gênica durante a geração de seus receptores. Seguindo a mesma lógica, dentro da imunidade adaptativa, a imunidade humoral é mediada por anticorpos ou imunoglobulinas que são moléculas presentes no sangue produzida por plasmócitos (células B ativadas), após interação com antígenos com propriedade de neutralizar toxinas e organismos extracelulares. A imunidade celular tem o mecanismo de eliminar vírus e outros microrganismos intracelulares por intermédio de células T (células T auxiliares e citotóxicos) (BENJAMINI et al., 2002).

Os anticorpos apresentam especificidade antigênica e cada indivíduo possui um repertório de imunoglobulinas. A diversidade de imunoglobulinas é justificada por intermédio de genes que codificam as duas cadeias que formam essas proteínas (JANEWAY et al., 2010).

Os anticorpos podem ser classificados em classes de acordo com sua estrutura de cadeias. Dentre elas, podemos citar a IgA, sendo a principal imunoglobulina presente nas secreções mucosas, como exemplo, no leite materno humano. Na presença de patógenos no intestino, por exemplo, ela está presente na secreção mucosa, evitando a aderência não de micro-organismos patogênicos (SCHILTZ, 2010). A IgA é produzida nos órgãos linfóides associados à mucosa e sofre transcitose nas células epiteliais, o que facilita seu deslocamento, reconhecimento de patógenos e proteção imune no caso dos recém-nascidos em

aleitamento materno. A IgA por si só não ativa mecanismos inflamatórios, porém em casos de rompimento da barreira do epitélio do intestino, sua resposta se torna acentua e conta com o auxílio da IgG ativando assim um mecanismo inflamatório (CERUTTI et., al. 2011).

Assim, descreveremos nesse trabalho aspectos relevantes da resposta imune passiva adquirida via leite materno por sua relevância na proteção do recém-nascido e dos bebês.

1.2. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho visa transmitir informações atuais a respeito do papel imune da IgA em relação a imunidade passiva que é fornecida por meio do aleitamento materno. Tais informações visam a reforçar a importância da amamentação exclusiva por no mínimo 6 meses, em que não só a relação mãe e filho como também o papel imune do leite materno não pode ser substituído.

1.2.1. Objetivo Geral

Buscar artigos de revisão de literatura, revistas e eletrônicos que tragam dados atuais a respeito da importância do papel protetor da imunoglobulina A no leite materno.

1.2.2. Objetivos Específicos

Analisar as quantificações de IgA os diferentes estágios de lactação;

Descrever o desenvolvimento da IgA;

Analisar dados atuais a respeito da função protetora na mucosa;

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura. Este estudo é caracterizado por trazer informações atuais em um curto espaço de tempo sem esvair todas as fontes sobre o estudo em questão. A base de dados utilizada foi a *MEDLINE*. Os artigos pesquisados dataram de 1969 a 2016.

4. INTRODUÇÃO AO SISTEMA IMUNE

A Imunidade neonatal se difere em alguns pontos da imunidade dos adultos. Em primeiro lugar, o feto durante a gestação, está protegido, recebendo todos os nutrientes essenciais e todos os elementos da imunidade de forma passiva. Após o nascimento este fica exposto pela primeira vez a um ambiente cheio de riscos de infecções por bactérias e vírus. Com o passar do tempo, desenvolverá seus próprios mecanismos de defesa, independentes da imunidade passiva materna (BASHA et al., 2014). Assim, descreveremos nesse texto aspectos relevantes da resposta imune passiva adquirida via leite materno por sua relevância na proteção do recém-nascido e dos bebês.

Diante disso, precisamos entender um pouco da imunidade. O Sistema Imune constitui um sistema de defesa contra a presença de elementos estranhos no organismo, além de ser importante na regulação e manutenção da homeostasia. A resposta imune é definida como o conjunto de células e moléculas que ao entrarem em contato com um antígeno como proteínas, substâncias químicas ou polissacarídeo desencadeiam uma resposta. Essa resposta imune pode ser induzida por microrganismos patogênicos ou não patogênicos. Um indivíduo imune a um microrganismo pode transferir essa imunidade por meio de células (linfócitos T), plasma ou secreções (IgA, IgM, IgG) (ABBAS, 2012).

O sistema imunológico apresenta duas linhas de defesa: imunidade natural ou inata e imunidade adquirida ou adaptativa composta pela imunidade humoral e imunidade celular (ABBAS, 2012).

4.1 IMUNIDADE INATA

A imunidade natural, como o nome já diz, é inato a cada indivíduo. É um sistema bastante conservado entre as espécies e primitivo, do aspecto evolutivo. Se caracteriza por ser uma resposta pronta e rápida para o combate a agentes infecciosos. A resposta da imunidade natural não difere de um microrganismo para o outro, uma vez que a resposta é estimulada por estruturas básicas pertencentes a grupos desses microrganismos. Para que todo esse mecanismo da imunidade inata seja ativado é necessário um estímulo e este é dado por moléculas exclusivas de microrganismos (não estão presentes em mamíferos) como LPS de bactérias gram positivas, ácido teicóico, mananas (fungos) que são denominados de PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos).

Os PAMPs são identificados por Receptores De Reconhecimento Padrão (PRRs) que estão agrupados na família de receptores *Toll Like* ou TLRs. Esse mesmo mecanismo de reconhecimento dos antígenos também se dá pela imunidade adquirida, por intermédio das Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) que conectadas ao MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) para o linfócito T, resultando em sua ativação.

Além disso, a resposta imune inata também é constituída de barreiras físicas, biológicas e químicas como o epitélio (pelos), secreções (sudorese) e o pH da pele que agem impedindo o crescimento de microrganismos patogênicos. As células especializadas que compõem a resposta imune natural são: células NK (natural killer), neutrófilos e macrófagos. Estímulos específicos da imunidade natural desencadeiam também a ação de elementos humorais da resposta imune inata tais como o sistema complemento (via alternativa e da lectina), síntese de proteínas reguladoras como citocinas e quimiocinas) (ABBAS, 2012).

4.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA

A imunidade adaptativa, também conhecida como adquirida, é capaz de fazer a distinção entre sequências específicas que compõem os vários antígenos

derivados de proteínas, assim é feito o reconhecimento fino de diferentes microrganismos e moléculas. Além disso, na imunidade adaptativa há desenvolvimento de células de memória, ausente na imunidade inata. Tal mecanismo permite que numa segunda exposição ao mesmo antígeno, a resposta seja mais intensa e rápida, favorecendo uma eliminação mais eficiente do patógeno. As células efectoras da imunidade adaptativa, os linfócitos T e B, reconhecem vários antígenos devido a recombinação gênica que resulta na geração de diversidade de seus receptores, gerando uma maior possibilidade de reconhecimento de antígenos. Discutiremos esse ponto mais adiante no texto. Na imunidade adaptativa, a imunidade humoral é mediada por anticorpos que são moléculas presentes no sangue produzida por plasmócitos (células B ativadas). Estes combatem toxinas e organismos extracelulares. A imunidade celular tem a propriedade de auxiliar na ativação de macrófagos e também de mecanismos de eliminação de vírus e outros microrganismos intracelulares por intermédio de células T (células T auxiliares e citotóxicas, respectivamente) (BENJAMINI et al., 2002).

As imunidades inata e adaptativa podem atuar simultaneamente no combate aos corpos estranhos que venham a romper as barreiras de proteção. A imunidade adaptativa apresenta especificidade para antígenos microbianos e moléculas, uma vez que os receptores de antígeno apresentam maior diversidade e por fim há geração de um mecanismo de memória após o primeiro contato com o antígeno. Diferente da imunidade inata, a imunidade adaptativa apresenta especificidade para o reconhecimento dos antígenos.

5. LINFÓCITOS B

5.1 DESENVOLVIMENTO DOS LINFÓCITOS

Considerando agora a resposta imune adaptativa, detalharemos a biologia e funções dos linfócitos B. A imunidade adaptativa possui células circulantes presentes no plasma e na linfa. O desenvolvimento de linfócitos ocorre principalmente em dois órgãos primários ou centrais: timo e medula óssea. Linfócitos que nunca entraram em contato com um antígeno são chamados de linfócitos *naive*. Os linfócitos T *naive* passam por mecanismos de maturação no timo, onde expressam diversos receptores e passam por eventos de seleção por interações

com antígenos próprios que são essenciais para adquirirem competência e possam responder aos agentes invasores. Os linfócitos B iniciam a maturação na medula óssea porém tornam-se funcionais após migração pelo baço. Após tal maturação, migram para os demais órgãos linfóides secundários onde é o sítio potencial para o encontro com os antígenos não próprios.

As células B são desenvolvidas no fígado do feto antes do nascimento, para posteriormente, na medula óssea se tornarem maduras mesmo que ainda não tenham tido contato com o antígeno estranho. As células B somente irão se proliferar e se diferenciar se tiverem especificidade para o antígeno (JANSEN, 2015). Para se tornarem ativas as células B saem da medula óssea e vão para o baço, onde expressam receptores que irão se ligar ao antígeno, ativando-as. As células B *naïves* possuem em sua membrana imunoglobulinas IgM e IgD (que constituem receptores para o antígeno) que são ativadas ao entrarem em contato com um antígeno não próprio (ABBAS, 2012; JANSEN, 2015). Os receptores de membrana IgM e IgD das células B *naïve* apresentam a mesma especificidade que os anticorpos que serão secretados para o mesmo antígeno. Quando ativadas, as células B se proliferam especificamente para o antígeno que entraram em contato e se diferenciam em células especializadas, denominadas plasmócitos (secretoras de anticorpos) que medeiam a Imunidade Humoral. A imunidade humoral foi identificada nos meados dos anos 1900 com o conceito de que seria possível transferir imunidade a uma determinada doença a partir do soro, de um indivíduo imune para um não imunizado (ABBAS, 2012). Esta imunidade é desenvolvida no baço (para onde são direcionados os antígenos presentes no sangue) e nos linfonodos (antígenos provenientes do epitélio) e na mucosa (antígenos presentes no ar ou que são ingeridos) que representam os órgãos linfóides periféricos. Os anticorpos são proteínas diferenciadas de acordo com a composição da cadeia pesada também chamados de isótipos, com o intuito de se tornarem específicos para a neutralização e eliminação dos microrganismos extracelulares. As células B possuem subpopulações que as caracterizam de acordo com o tipo de antígeno para o qual irão responder (ABBAS, 2012; JANSEN, 2015).

As células B possuem subpopulações que circulam a procura de um antígeno para iniciar a resposta, a exemplo de anticorpos responsivos a antígenos proteicos são as células B foliculares que residem nos órgãos linfóides periféricos

(dependentes de células T). As células B-1 se encontram nas mucosas e peritônio e as células B da zona marginal (região do baço) reconhecem polissacarídeos, ambas não necessitam no auxílio das células T, sendo chamados de T independentes.

As células B foliculares entram nos folículos com o auxílio de quimiocinas secretadas por células dendríticas. Estas células B permanecem no folículo até encontrarem um antígeno específico para seus receptores. O que determina a sobrevivência das células B foliculares são estímulos provenientes do receptor de células (BCR) e algumas citocinas (BAFF) que juntas compõem um conjunto de sinais que contribuem para a ativação da célula B (MURPHY, 2010).

A ativação de células B pode acontecer ou não como auxílio de linfócitos T auxiliares (CD4). O que define a necessidade do auxílio do linfócito T CD4 na participação da ativação das células B são os antígenos que serão apresentados. A resposta dos anticorpos aos antígenos de origem proteica é dependente de linfócito T auxiliar para serem ativados, a um passo que a resposta aos antígenos de origem lipídica, polissacarídeo não necessitam do auxílio do linfócito TCD4. Os microrganismos de origem proteica são apresentados pelas APC's para os linfócitos T auxiliares, na ausência dos linfócitos T auxiliares. Os linfócitos B não tem a capacidade de realizar a mudança de classe das imunoglobulinas. Para os antígenos T independentes, tal mudança de classe não ocorre, havendo apenas a produção de IgM (MURPHY, 2010; ABBAS, 2012).

6. ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS B

No ano de 1960 estudos concluíram a necessidade das interações células T-B para a efetividade da ativação das células B em resposta aos antígenos proteicos. Além disso, as células dendríticas internalizam os antígenos presentes na linfa e no sangue e apresentam aos linfócitos T auxiliares virgens nos órgãos linfóides (zona T). Os linfócitos T auxiliares (CD4+) são ativados pelas células dendríticas e expressam MHC classe II com fragmentos de peptídeos do antígeno. Quando são ativadas, as células T auxiliares expressam moléculas co-estimulatórias como B7 e CD40L e secretam citocinas. Um aumento significativo de uma quimiocina chamada CXCR5 facilita a migração dos linfócitos T auxiliares para os folículos. Simultaneamente, as células B presentes nos folículos linfóides reconhecem e apresentam os antígenos (são ativadas pelos mesmos) e migram para a zona de

células T. Ambas, células T auxiliares e células B sofrem alteração nos seus receptores de superfície para receptores de quimiocinas (MURPHY, 2010).

Contudo, no limite da zona T as células B são ativadas pelo CD40L expresso nas células T auxiliares, além de algumas citocinas secretadas. Após a interação das células B-T, algumas células T auxiliares se diferenciam em células T foliculares, ambas migram para os folículos, local onde ocorre a proliferação das células B, ocorre a mudança da cadeia pesada (mudança de classe ou isotipo) e há o desenvolvimento de células B de memória no denominado centro germinativo.

Os antígenos proteicos são monovalentes, o que pode dificultar a sinalização da ativação das células B, porém, ele pode ativar o receptor BCR para iniciar as sinalizações. O BCR ativado diminui a expressão do receptor de quimiocina CXCR5 e aumenta a expressão de CCR7 (expressa em linfócitos T) consequentemente, as células T se deslocam para a zona de células B por intermédio de um gradiente de CCL19 e CCL21 que são citocinas ligantes para CCR7. Esses antígenos proteicos são endocitados pelas células B de forma que facilite o reconhecimento do mesmo antígeno pelas células T auxiliares. Para que as células B específicas reconheçam os antígenos proteicos é necessário ao menos, de dois epítomos do antígeno. Um epítomo conformacional é reconhecido e acoplado ao BCR nas células B e o outro será degradado em epítomos lineares que serão ligados ao MHC classe II nos linfócitos T auxiliares (ABBAS, 2012). Portanto, tanto a Ig de transmembrana quanto a Ig secretada pelos plasmócitos pelo reconhecimento do antígeno terá a mesma especificidade para a proteína natural.

As células T auxiliares quando ativadas pelo antígeno, expressam na sua superfície o CD40L que é um receptor para o CD40 expresso na superfície das células B ativadas. Quando há apresentação de antígeno e o contato das células T auxiliares com a superfície das células B ocorre a ligação do CD40L ao CD40 que atrai proteínas presentes no citosol denominadas TRAF que se acoplam aos domínios citoplasmáticos do CD40, em seguida emitem sinais por intermédio de enzimas que ativam os fatores de transcrição nuclear ($\text{NF-}\kappa\text{B}$ e AP-1) que por sua vez estimulam o aumento da secreção de imunoglobulinas e produção de células B (ABBAS, 2012).

Após a interação das células B-T o limite na zona de células T auxiliares e folículo, há outro sinal de ativação das células B, no centro germinativo (dentro do folículo) e fora no folículo (focos extracelulares). No início de uma resposta imune, os focos extracelulares são mais rapidamente formados, local onde concentra células B dependentes de T para que sejam ativadas (ABBAS, 2011). Diferente dos focos extracelulares, os centros germinativos são formados na resposta imune mais tardia, concentrando os linfócitos T auxiliares foliculares que estimulam a proliferação e diferenciação das células T. Os linfócitos T auxiliares são diferenciados em linfócitos T foliculares por estímulo das células B que interagiram com os mesmos no limite entre o folículo e a zona T de células T (ABBAS, 2011).

No baço, os focos extracelulares localizam-se entre a zona de células T e a polpa vermelha, cerca de 200 células B podem ser transformadas em plasmócitos secretores de anticorpos, por intermédio de mudança de isótipo e hipermutação somática de genes (em menor quantidade). Os plasmócitos que secretam anticorpos (plasmoblastos) desenvolvidos nos focos extrafoliculares possuem o tempo meia vida pequena e não conseguem se deslocar para outros locais, como a medula óssea (ABBAS, 2011).

Algumas células B ativadas retornam das zonas de células T e migram para dentro dos folículos, local onde se aglomeram e formam um local denominado de centro germinativo. O centro germinativo é constituído de células B específicas para a resposta a um antígeno (ABBAS, 2011).

Os linfócitos T foliculares secretam citocinas que contribuem para o desenvolvimento do centro germinativo. Uma dessas citocinas é a IL-21 que têm influência também na mudança de isótipo da cadeia pesada e diferenciação das células B em plasmócitos. A interação de CD40 com CD40L também estimula na formação de centros germinativos (ABBAS, 2011).

Nos folículos linfoides onde localiza-se o centro germinativo existem células dendríticas foliculares (FDC) que tem papel fundamental no recrutamento de antígenos que serão apresentados para as células B que anteriormente passarão por processos de seleção. As FDC expressam receptores Fc e receptores para CR1, CR2 e CR3 e não derivam da medula óssea. Existem duas regiões no centro germinativo: região escura (onde concentra células B proliferativas) e a zona clara,

onde concentra-se células B que não se proliferaram, nesta última zona que será iniciada o processo de seleção das células B (ABBAS, 2011).

6.1 ATIVAÇÃO DO LINFÓCITO B E PRODUÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS

O complexo BCR é o receptor de antígeno da célula B expresso na sua superfície que emite sinais para a ativação. Estes sinais são emitidos por $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ que se localizam na membrana plasmática da célula B (assim como IgM e IgD). $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ são proteínas invariantes que possuem caudas citoplasmáticas que contém ITAMs (motivo de ativação de imunorreceptor baseado em tirosina). O antígeno polivalente emite sinais bioquímicos que resultam na união dos receptores (ligação cruzada) presentes na superfície da células B (ABBAS, 2012).

Quando há o *cross-linking* (ligação cruzada) do BCR, as cinases presentes no citosol da família Src que estão inativas, se tornam ativas permitindo a fosforilação dos ITAMS que ativam as moléculas adaptadoras (Syk) que dão seguimento a fosforilação e recrutamento de outras moléculas adaptadoras que estimulam três diferentes vias que ativam fatores de transcrição para o núcleo. Todos esses eventos de sinalização induzida por um antígeno contribuem para a ativação das células B (ABBAS, 2012; JANEWAY et al., 2010).

O BCR é constituído de aminoácidos e possui duas cadeias pesadas (H) idênticas e duas cadeias leves (L) também iguais ligadas por pontes dissulfeto, estas são compostas por regiões variáveis (V) que tem o papel de reconhecer os antígenos e a região constante (C) que são carboxiterminais que não contribuem para o reconhecimento do antígeno, pois são regiões constantes, responsável pela função efetora para a eliminação do patógeno (JANEWAY et al., 2010).

8. ESTRUTURA DAS IMUNOGLOBULINAS - ISOTIPOS OU CLASSES

Todas essas Ig expressam nas cadeias leves lambda (λ) e kappa (κ) ao mesmo tempo, e estas encontram-se presentes em diferentes proporções, por exemplo em humanos, essa relação é de 2:1 (ARUN, 1996). Na literatura não se sabe o motivo dessa diferença na proporção de *lambda* e *kappa*, porém é sabido que a discrepância desses valores pode estar relacionado com a presença anormal de células B ou até mesmo células tumorais (JANEWAY, 2010). Na cadeia pesada há cinco tipos de isotipos (α , μ , ϵ , γ e δ) que expressam as classes de imunoglobinas

IgA, IgM, IgE, IgG e IgD, indicadas pela região C. Dentre as classes de imunoglobulinas existem os subtipos que discrimina a função da molécula do anticorpo (HWANG et al., 2015).

Nos centros germinativos, por intermédio das células T foliculares ocorre a mudança de isótipo da cadeia pesada (α , γ , ϵ) das células B que contém na superfície IgM e IgD e essa mudança reflete na resposta ao antígeno que induzem a produção de anticorpos diferentes, pelo auxílio das células T (JANEWAY et al., 2010).

A mudança de isótipos, como mencionado, é induzida pelos estímulos de CD40L e citocinas que induzem a célula B ativa a secretar diferentes anticorpos que respondem a antígenos estranhos. A interação do CD40 com CD40 ligante ativa uma enzima conhecida por AID (deaminase induzida pela ativação) que também auxilia na mudança de isótipo. A resposta para antígenos proteicos é inicialmente de produção de IgM. Para ocorrer a mudança de isotipo da cadeia pesada é crucial a presença de citocinas, uma vez que a mudança de isotipo é restrita (JANEWAY et al., 2010; (MATTHEWS et al., 2015).

A primeira imunoglobulina a ser produzida e em abundância é a IgM(sem o estímulo de células T auxiliares) que tem a função de ativar o complemento em resposta a invasão de bactérias (polissacarídeos). Os linfócitos T auxiliares em contato com o CD40, secretam citocinas que medeiam a mudança de isótipo. Cada citocina induz a produção de um anticorpo diferente pelos linfócitos B. As células T auxiliares que secretam IL-4 induzem a produção de IgE na presença de helmintos e também participam das reações alérgicas. A citocina IFN γ é produzida em resposta a vírus e bactérias e induz a mudança para IgG. Finalmente a IgA, imunoglobulina presente nas mucosas que é induzida por citocinas denominadas TGF- β , APRIL, BAFF entre outras que são secretadas por células T auxiliares presentes nas mucosas(MATTHEWS et al., 2015).

A região V das cadeias leves (Vl) e pesadas (Vh) é codificada no fígado do feto e em seguida ao nascimento na medula óssea durante o desenvolvimento das células B (MATTHEWS et al., 2015). A região V de cada anticorpo possui sua variabilidade própria, ou seja, nenhuma região V de cadeia leve e pesada será igual a mesma região de outra molécula de anticorpo. Cada cadeia leve e pesada mesmo

não sendo iguais possui uma sequência de 110 aminoácidos e o resultado da repetição entre eles define uma região da estrutura da imunoglobulina (MURPHY, 2010).

A estrutura de uma molécula de anticorpo se assemelha ao formato da letra Y, uma vez que na parte superior localiza as regiões Vh e Vl das cadeias pesadas e leve que se encontram justapostas, região onde o antígeno se encaixa, denominada de fragmento Fab (*antigen binding fragment*) (MURPHY, 2010). A porção inferior da estrutura da Ig encontra-se a região Fc (fragmento cristalizável) que desempenha a função efetora da molécula. A porção Fab e a porção Fc são separadas por intermédio de uma cadeia polipeptídica, região denominada dobradiça cuja flexibilidade permite que a molécula de anticorpo se molde e alcance sítios distantes de alguns antígenos, como os polissacarídeos da parede celular de uma bactéria. Dentro da porção variável (V) das suas cadeias são compostas de pequenas regiões hipervariáveis denominadas HV1, HV2 e HV3 (ao passo que a HV3 é a região mais variável) que são compostas por uma sequência de cinco a dez aminoácidos cada (MURPHY, 2010).

O sítio de ligação do antígeno é determinado pela aproximação das regiões hipervariáveis que juntas formam este sítio para encaixe do antígeno. As regiões variáveis (V) são determinadas por seis alças que podem também ser denominadas de Regiões Determinantes de Complementaridade (CDR – *Complementarity-Determining Region*), CDR1, CDR2 e CDR3 e são assim identificadas por complementar os domínios V tanto da cadeia pesada como da leve (as duas cadeias possuem três CDRs) (MURPHY, 2010).

As regiões que têm uma menor variabilidade são representadas por regiões estruturais do domínio V que são FR1, FR2, FR3, E FR4. Tais regiões formam as folhas β que são ligadas por pontes dissulfídica e proporcionam suporte para os domínios que contém as regiões hipervariáveis (CDRs) que são três de cadeia pesada e três de cadeia leve que formam a alça em cilindro β (MURPHY, 2010).

Cada domínio da estrutura das cadeias leves e pesadas, são constituídos por duas folhas β ligadas por pontes dissulfídica compostas por fitas polipeptídicas (fitas β) empacotadas. Essa estrutura obtém formato de cilindro, denominado cilindro β (MURPHY, 2010).

.Estudos sobre a sequência de aminoácidos de diferentes moléculas de anticorpo revelam que as regiões carboxiterminais (das cadeias leves e pesadas) são constantes, diferente das regiões amino-terminais que são variáveis. A cadeia leve possui uma porção amino terminal (V) seguida de uma porção carboxiterminal. A cadeia pesada possui uma região variável (V) (porção amino terminal) seguida de três ou quatro regiões constantes (carboxiterminal) que irá depender da classe de imunoglobulina que será desenvolvida (CH1,CH2,CH3 e/ou CH4) (ABBAS, 2012).

Três segmentos podem ser identificados nos seguimento de VI e Vh denominados de regiões hipervariáveis FR1, FR2, FR3, FR4 que são denominados de regiões de arcabouço (conservadas). A estrutura tridimensional de um anticorpo possui domínios diferentes de V e C. Cada domínio é constituído por duas folhas β que são compostas por cadeias polipeptídicas de fitas β empacotadas (MURPHY, 2010).

Os anticorpos apresentam especificidade antigênica, e cada individuo possui um repertório de imunoglobulinas. A diversidade de imunoglobulinas é justificada por intermédio de genes que codificam as duas cadeias e o repertorio de anticorpos é herdado (MURPHY et al., 2011).

A diversidade dos anticorpos permite que o sistema imune esteja pronto para produzir respostas protetoras. Há três mecanismos que garantem a diversificação dos anticorpos: recombinação V(D)J, recombinação por troca de classe e hipermutação somática (JANEWAY et al., 2010).

A recombinação V(D)J é realizada por intermédio da endonuclease de genes RAG (gene ativador de recombinação) que são responsáveis pelas sequencias específicas para cada região de ligação do antígeno na imunoglobulina porção variável (V), porção de diversidade (D) e porção de junção (J). Esse tipo de recombinação age independente do contato com o antígeno e acontece bem inicialmente no desenvolvimento das células na região do fígado fetal, antes da migração para a medula óssea. (SCHLISSEL, 2003).

Em seguida, já na medula óssea, as células B maduras sofrem a recombinação de troca de mudança de classe e a hipermutação somática que são mecanismos dependentes de estímulo do antígeno e acontece quando as células B saem maduras da medula óssea (WANG et al., 2015). Ambos os processos

dependem da enzima AID (Citidina deaminase induzida por ativação de CD40), uma espécie de editora do DNA que por meio da deaminase de DNA de converte citosina em uracila ou citosina em tirosina durante a replicação do DNA (ABBAS, 2012; SCHISSEL, 2003).

A recombinação de troca de mudança de classe consiste em substituir um éxon V(D)J que codifica uma região V da cadeia pesada de IgM e IgD, com intuito de unir a porção J e C (exclusão da porção de DNA localizado entre eles) que é basicamente uma substituição de éxons C μ e C δ que codificam IgM e IgD por éxons C γ , C α ou C ϵ que codificam IgG, IgA ou IgE. A porção de nucleotídeos que será eliminada localiza-se na posição 5' de todos os genes da região C da cadeia pesada (ABBAS, 2012). A transcrição inicia-se pelo éxon I junto a região promotora I (WANG et al., 2015). A recombinação de troca tem a finalidade de trocar o isótipo da cadeia pesada das células de IgM com intuito de produzir anticorpos com novas funções efetoras incorporadas, porém sem inferir a especificidade de ligação a antígeno

A hipermutação somática faz mutações em genes pontuais da porção V do seguimento V(D)J para a seleção de células B secretoras de anticorpos mutantes de alta afinidade para a resposta do antígeno (SCHISSEL, 2003).

Os sinais de citocinas induzem a região do C da cadeia pesada que sofrerá a transcrição de linha germinal. Conclui-se que a medida que aumenta a quantidade exposição a antígenos proteico dependente de T, há estímulos das células B que acumulam mutações da mesma no centro germinativo, o que necessita de uma seleção positiva para anticorpos de alta afinidade para a resposta ao antígeno proteico (ABBAS, 2012).

As células B que se encontram no centro germinativo que sofreram mutação, devem ser ligadas fortemente a um antígeno (expressam receptores de alta afinidade) para que não seja eliminada por apoptose, este mecanismo é induzido pela citocina IL-21 (secretada pelas células T foliculares) que reduz a concentração de proteínas pró-apoptóticas. . No reconhecimento anticorpo-antígeno, as células B englobam o antígeno (endocitose) e apresentam para as células T foliculares que aumentam a sobrevivência da célula por intermédio de sinais do CD40L. Apenas o contato com o antígeno faz com que proteínas que inibem a apoptose sejam expressadas (Bcl-2). Além disso, as células que não expressam receptores de alta

afinidade para o antígeno morrem por apoptose no centro germinativo, enquanto que aquelas que sobrevivem são selecionadas em células B de memória ou células B secretora de anticorpos que adquirem cada vez mais especificidade pelo antígeno (HWANG et al., 2015;).

Cada parte da cadeia leve (VI) é codificada por dois fragmentos de DNA desmembrados. O primeiro fragmento codifica cerca de 101 aminoácidos (porção variável). O segundo fragmento codifica 13 aminoácidos da porção denominada junção (J) (MURPHY et al., 2010).

A cadeia pesada difere da cadeia leve pela região V por ser codificada por três segmentos, V, D e J. O segmento D ou diversidade está localizado entre os segmentos V e J. Na cadeia leve a junção do segmento V com o J forma um éxon que se dá diferentes segmentos de IgL (VI) que codifica a mesma (WANG, 2015).

Os anticorpos apresentam especificidade antigênica e cada indivíduo possui um repertório de imunoglobulinas. A diversidade de imunoglobulinas é justificada por intermédio de genes que codificam as duas cadeias e o repertório de anticorpos é herdado (JANEWAY et al., 2010).

9. MALT (TECIDOS LINFOIDES ASSOCIADOS ÀS MUCOSAS)

Tecidos linfoides associados às mucosas (MALT) é um conjunto de superfícies mucosas compostas por várias estruturas linfoides. O MALT é dividido em GALT (tecido linfóide associado ao intestino), BALT (tecido linfóide associado aos brônquios) e NALT (tecido linfóide associado a nasofaringe) (CERUTTI et al., 2011).

O GALT é a principal linha de defesa das mucosas. São compostos pelas Placas de Peyer e folículos linfoides no intestino delgado. As placas de Peyer, localizadas no íleo terminal, representam a função indutora do GALT, uma vez que são compostas por células B e T que estão em constante diferenciação e expansão induzido por antígenos (CERUTTI et al., 2011). A lâmina própria e os folículos linfoides isolados representam a função efetora do GALT, local onde ocorre a diferenciação das células B em célula B secretora de IgA (FAGARASAN e HONJO, 2003).

As Placa de Peyer, nome dado no século 17 por Johann Conrad Peyer, são formadas durante a gestação. A Placa de Peyer é um órgão linfóide secundário composto por células M (células com pequenas dobras) e células dendríticas (DCs) localizados no intestino delgado. As células M e DCs atuam juntas com intuito de transportar o antígeno para fora do lúmen, ultrapassando a barreira epitelial (PABST, 2012).

Contudo, a célula M também pode se ligar a SIgA na captura de um antígeno e esta interação parece estar relacionada com a produção de SIgA (PABST, 2012). Deste modo, a Placa de Peyer comporta função indutora por possuir centros germinativos que estimulam a mudança de classe pela presença de dendríticas ligada ao antígeno e células T regulatórias que estão constantemente estimulando a produção de células B, em especial, células B produtoras de IgA (FAGARASAN e HONJO, 2003; 22). É importante ressaltar que as células B podem ser ativadas independente ou dependente de células T. A ativação de células B dependente de células T resulta na interação de BCR e CD40 que ativam a AID. A ativação de células B independente de células T ocorre em resposta a imunidade inata pela interação de receptores tipo Toll (TLR's) com BCR (BERGTOLD et al., 2005). Além disso, a interação de CD40L, citocinas, BAFF e APRIL induzem a expressão de AID,

que por sua vez induzem a mudança de classe (CRS) de IgA. (PABST, 2012). As citocinas BAFF e APRIL são induzidas pelas células dendríticas (DCs). Além disso, estudos indicam que a $TGF\beta$, produzida por DCs e células do epitélio, também induz a mudança de classe dos anticorpos secretados pelas células B para a classe IgA.

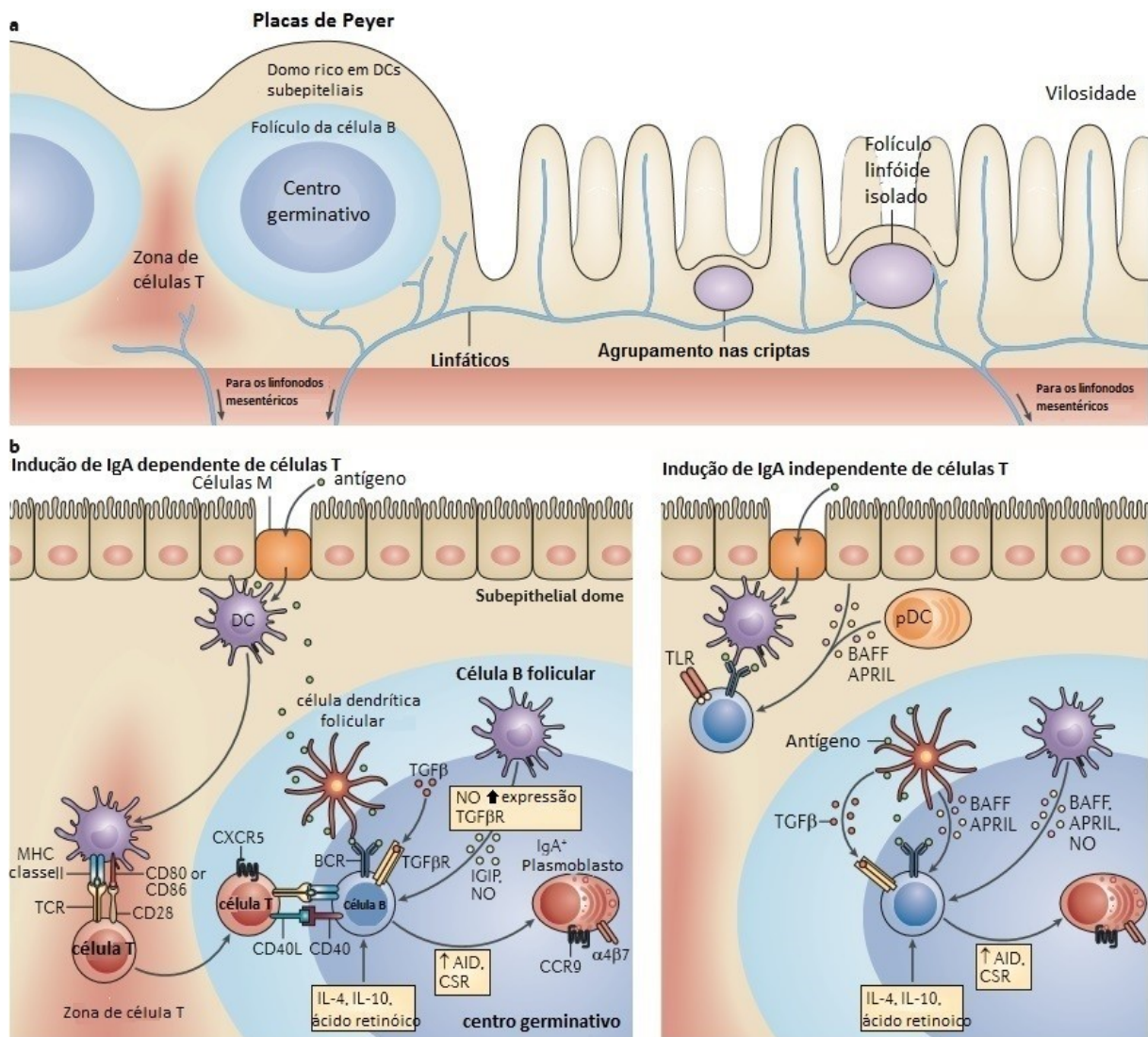


Figura 2 | FONTE ADAPTADA DE PABST (2012). Organização da indução de IgA. a | Os sítios de indução de IgA intestinais são as placas de Peyer, o contínuo de folículo linfóide isolado da criptoplaca, as vilosidades da lâmina própria e os nódulos linfáticos mesentéricos drenadores do intestino (não exibidos). **b |** As placas de Peyer sustentam a indução de IgA por meio de mecanismos dependentes de células T (esquerda) e independentes de células T (direita). Antígenos são transcitados por células com microdobras (células M) e captados pelas células dendríticas (DCs) no domo subepitelial. Na geração de IgA dependente de células T, as DCs entram nas zonas interfoliculares das células T para ativar as células T imaturas (ingênuas), que se diferenciam em

células T efetoras, entram nos folículos das células B e liberam citocinas indutoras de IgA. As células B são estimuladas por estas células T, que expressam ligante CD40 (CD40L) e citocinas que induzem a expressão de citidina deaminase indutora de ativação (AID) nas células B e assim habilitam a recombinação por mudança de classe (CSR). A expressão do receptor de fator de transformação do crescimento- β (TGF β R) é regulada por óxido nítrico (NO). Na indução de IgA independente de células T, a expressão da AID é induzida por mecanismos inatos, como a sinalização por receptor tipo Toll (TLR), as citocinas relacionadas ao CD40L conhecidas como fator de ativação de células B (BAFF) e um ligante indutor de proliferação (APRIL), que são produzidos por DCs, DCs plasmocitoides (pDCs) e células dendríticas foliculares. Notadamente, ambas as vias podem ocorrer juntas para formar um micromeio que direciona a mudança de classe para formar IgA. BCR = receptor de célula B; CCR9 = receptor de quimiocina CC 9; CXCR5 = receptor de quimiocina CXC 5; IGIP = proteína indutora de IgA; IL = interleucina; TCR = receptor tipo Toll.

10. LEITE MATERNO

A produção de leite materno envolve gasto de energia para suprir a demanda da produção (DEWEY, 1991). Existem componentes no leite materno que diminuem o risco de mortalidade, infecções gastrointestinais e garantem imunidade, crescimento e desenvolvimento do bebê, por isso a importância do aleitamento materno (KRAMER et., al. 2002). Ainda assim, dados demonstram que o leite materno humano não difere quanto ao quesito idade, etnia ou dieta da lactante. Porém, diferentes estágios de lactação são acompanhados de variações na composição do leite materno. (JENESS, 2016).

Além disso, a produção de leite materno exige que um adicional de 500kcal/dia na dieta das mães para compensar o gasto energético durante a amamentação que pode ser em média de 625kcal (DEWEY, 1991). O balanço energético materno deve ser equilibrado, uma vez que bebês com amamentação exclusiva consomem cerca de 710g/dia e caso for amamentado até os 11 meses podem aumentar o consumo para 900g/dia (DEWEY, 1991).

10.1 COMPOSIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

Vários estudos têm mostrado que o leite materno é fundamental para a melhoria da resposta imune do recém-nascido. O leite materno é composto por proteína (70% de proteína do soro e 30% de caseína), carboidrato (40% de lactose) e lipídio que é o componente que mais sofre mudanças durante as diferentes fases da lactação e fornece cerca de 50% da energia (BOURGES, 2008).

Além disso, o leite materno contém proteínas que modulam a resposta imune do lactente. Este atua como fonte de aminoácidos para a construção de proteínas que vão agir no desenvolvimento do sistema imune passivo, por conseguinte estimulando a ação de agentes antimicrobianos (AFFOLTER, 2014).

Contudo, alguns desses fatores imunomoduladores são produzidos pelas células epiteliais no ducto mamário (fatores de estimulação dos macrófagos), enquanto o TGF β é produzido pelos leucócitos presentes no leite materno. Tais proteínas sobrevivem durante a passagem através do estômago devido ao pH infantil ser em torno de 3 a 5. A antitripsina α -1 auxilia na estabilização das proteínas, evitando a proteólise gástrica (SAITO, S. et al. 1993).

Há mudanças na composição e características do leite materno conforme o tempo de lactação. Após o parto até o sexto dia de nascimento, o leite materno se apresenta na forma de colostro que é um fluido advindo dos meses de gestação. O colostro se apresenta com cor amarela pela presença de carotenoides (EUCLYDES, 2000).

Do contrário do que muitos pensam, o colostro contém mais proteína e menos gordura, em comparação ao leite materno maduro. Tais características influenciam na saída do mecônio (substância eliminada nas primeiras evacuações do recém-nascido). Do sétimo dia ao vigésimo dia pós-parto, o colostro se altera para o leite de transição caracterizado pelo aumento da concentração de carboidrato e lipídio (EUCLYDES, 2000).

10.2 TRANSFERÊNCIA DE ANTICORPOS NO LEITE MATERNO

O recém-nascido não tem um sistema imunológico maduro para combater eventuais patógenos, por isso existe a imunidade passiva que permite a transferência de anticorpos maternos da mãe por meio do leite materno (IgA) e da placenta (IgG) durante a gestação. A composição das proteínas do leite materno se divide em proteínas solúveis, a caseína e as proteínas do soro do leite que incluem a IgA, lactoferrina, α -lacto-albumina e a lisozima (SCHILTZ, 2010).

A ingestão de IgA por meio do leite materno nos recém-nascidos confere proteção aos patógenos cuja porta de entrada são as mucosas, em especial o trato

intestinal. Na resposta à patógenos intestinais, além da ação protetora do muco, podemos destacar a função protetora essencial da IgA que neutraliza tanto patógenos aderentes quanto toxinas. Além disso, pode ser importante também na interação com os microrganismos comensais. (SCHILTZ, 2010). A IgA por si só não ativa mecanismos inflamatórios, porém em casos de rompimento da barreira do epitélio do intestino, sua resposta se acentua e conta com o auxílio da IgG ativando assim um mecanismo inflamatório (CERUTTI et., al. 2011). No caso dos comensais que vivem no intestino a IgA pode fazer seleção daqueles que estimulam uma menor resposta inflamatória, uma vez que a homeostasia intestinal reside num estado de repouso. A produção de IgA ocorre nos tecidos linfoides e conta com mecanismos eficientes de transportes que garantem sua transferência para dentro do lúmen intestinal onde irá exercer função efetora (ABBAS, 2012).

A imunoglobulina A é principal Ig nas mucosas devido a mudança de isótipo que acontece nas Placas de Peyer e linfonodos mesentéricos. Esta indução de troca de isótipo conta com estímulo das células T, que produzem o fator de crescimento- β e ainda contam com o auxílio de citocinas TNF e BAFF (ABBAS, 2012).

A IgA é produzida na lâmina própria pelos plasmócitos, sendo em seguida secretada na mucosa na forma dimérica ou oligomérica associada a uma cadeia J (junção) em sua estrutura. Apresenta-se em duas formas: IgA 1 e IgA2 (concentra-se no intestino e aparelho genital) (VAN DE PERRE, 2003).

A IgA dimérica secretada associada a cadeia J interage com o receptor plgR presente nas células epiteliais mucosas e sofrem endocitose por vesículas epiteliais que o levam para a lâmina luminal. Após esse transporte o receptor o plgR sofre proteólise, permitindo a transcitose de IgA que agora está na forma secretada (s-IgA). Ao passar para lúmen, a IgA adquire propriedades mucofílicas graças a entrada associada a plg que protege-a de sofrer protease no trato gastrointestinal com esta interação (CERUTTI et al., 2011).

A IgA 1 é mais predominante no plasma (85%). Apesar de conferir resistência a proteases bacterianas, sua estrutura permite maior suscetibilidade a clivagem, consequentemente diminuindo sua função. Esta é responsiva a antígenos proteicos e pouco responsiva a antígenos polissacarídeos e lipopolissacarídeos. Em contrapartida a IgA2 tem menor concentração(15%), porém esta é mais atuante nas

mucosas contra antígenos polissacarídeos e lipopolissacarídeos e confere maior resistência a proteólise bacteriana, o que proporciona maior proteção (CERUTTI et al., 2011; PABST, 2012).

10.3 CONCENTRAÇÃO DE IGA NOS ESTÁGIOS DE LACTAÇÃO

A composição do leite materno humano não difere quanto ao quesito idade, etnia ou dieta da lactante. O que vêm a diferir de composição do leite materno são os estágios da lactação, conforme citado anteriormente (JENESS, 2016) e a idade gestacional do lactente (a termo ou pré termo) (R MEHTA, 2011).

Verificou-se de Mehta (2011) que no leite materno de bebês nascidos prematuros (menores que 32 semanas) a composição de IgA quando comparado ao leite materno de bebês nascidos a termo era significativamente maior nos oito primeiros dias de amamentação mantendo-se na faixa de 780mcg/mL. Em contraponto, a quantidade de lactoferrina nos primeiros oito dias de lactação foram menores nos prematuros em relação aos bebês nascidos a termo (MEHTA, 2011). No mesmo estudo, os valores encontrados de IgA e outras proteínas bioativas apontaram que o leite de transição é mais “forte” quando comparado ao leite maduro.

Além disso, no primeiro mês de lactação, período em que ocorre a transição do leite materno, não houve mudanças significativas relacionadas a concentração de IgA comparando os prematuros e os nascidos a termo. Contudo, a concentração de lactoferrina diminuiu ao longo do primeiro mês de lactação em ambos (MEHTA, 2011).

O estudo de Affloter (2016) relaciona também as concentrações de IgA e lactoferrina no leite materno nos nascidos a termo, aponta que a lactoferrina nos primeiros dias de lactação apresenta 3.30 g/L nos primeiros dias da amamentação, porém após o primeiro mês esta diminui para 1.17g/L. O mesmo ocorre com a sIgA que decresce rapidamente de 1148mg/L nos primeiros dias de amamentação para 553mg/L ao completar um mês (AFFOLTER, 2016).

Dado o exposto, percebemos que o leite materno não sofre variações significativas em relação a etnia ou local geográfico, havendo alteração quando o bebê nasce prematuro. Embora a IgA esteja em maior concentração no leite

materno de mães que deram a luz a bebês prematuros, não garante total proteção imunológica pois existem outros componentes, como a lactoferrina que auxilia também na modulação da resposta imune.

11. IGA NA DEFESA CONTRA VÍRUS E BACTÉRIAS NA MICROBIOTA INTESTINAL

Sabe-se que IgA é a imunoglobulina que apresenta maior quantidade em relação às outras imunoglobulinas, seguida de IgM e IgG nas mucosas. A IgA apresenta papel na proteção imune no trato gastrointestinal (FUHRER, et al., 2010).

Estudos com ratos nascidos de mães com deficiência de sIgA, indicam que eles desenvolvem inúmeros problemas de resistência a infecções da microbiota intestinal. A deficiência de IgA na amamentação desses ratos o fizeram desenvolver maior suscetibilidade a expansão de bactérias colitogênicas (AFFLOITER, 2016).

A IgA modula a resposta contra a proliferação de bactérias no intestino que possa entrar na corrente sanguínea. Algumas bactérias são revestidas por IgA e impedidas de seguir com a colonização, diminuindo infecções por bactérias, como por exemplo, a Enterobacteriaceae e *Salmonella* spp que tem a motilidade comprometida. Como mencionado os outros componentes do leite materno como lisozima e lactoferrina também auxiliam na modulação da resposta imune na microbiota do bebê. A lactoferrina é quelante do ferro e ao se ligar ao ferro impede a colonização de bactérias como no caso da enterobacteriaceae (FUHRER, et al., 2010).

Outro estudo apontou que a função protetora contra os vírus no trato gastrointestinal não está tão esclarecida, uma vez que é raro conseguir animais que tenham resposta imune que venham a induzir IgA de forma fidedigna como nos humanos (BLUTT SE, 2013). A IgG também exerce um papel na proteção imune no caso de vírus não provenientes do trato gastro intestinal, mas que por algum motivo conseguem atravessar o epitélio (BRUCK WM, 2003; AFFLOITER, 2016).

Acredita-se que a IgA também participa de respostas imunes contra patógenos não enteropatogênicos, como o caso do vírus da pólio. Foi descoberto que a sIgA é induzida por este vírus, uma vez que foram encontrado menor

concentração viral nas fezes dos recém nascidos (KELLER, 1969). A IgA parece desenvolver um sistema de memória quando se trata da vacina da pólio com vírus ativo, uma vez que idosos que foram vacinados e que ainda apresentavam IgA no soro e na saliva mostraram-se resistentes a uma nova infecção pelo vírus (KELLER, 1969). Porém, pouco se sabe se a IgA de memória para estes vírus segue o modelo de desenvolvimento de memória para os organismos comensais (HAPFELMEIER, 2010).

Além disso, vírus não enteropatogênicos são capazes de atravessar a barreira epitelial do intestino apenas por alguma brecha, porém, ao conseguir atravessar a barreira do trato gastrointestinal, estes podem espalhar-se a nível sistêmico na busca de novos locais para a replicação viral (BLUTT et al., 2013). A interação da SIgA com os organismos comensais e auto antígenos são modulados por um sítio de ligação variável presente na estrutura de IgA (BLUTT et al., 2013).

Por sua vez, ainda há poucos estudos a longo prazo com humanos que possam expandir o papel protetor da IgA aos recém-nascidos amamentados no combate aos vírus e bactérias. É necessário ter uma investigação mais a fundo e a longo prazo a respeito da imunidade conferida no trato gastrointestinal.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado exposto, ainda há poucos estudos a longo prazo com humanos que possam expandir o papel protetor da IgA aos recém-nascidos amamentados. Apesar de que, estudos citados ao longo deste trabalho, indicam uma similaridade na composição de proteínas no leite materno nos diferentes estágios da lactação, independentemente do local geográfico. De fato, é inegável que a amamentação exclusiva por seis meses (no mínimo) traga por meio da IgA e outros nutrientes presentes no leite materno a proteção fundamental para o desenvolvimento do lactente.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILAI, S. Imunologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Elsevier, 7ª edição, 2012

AFFOLTER, M. et al. Temporal Changes of Protein Composition in Breast Milk of Chinese Urban Mothers and Impact of Caesarean Section Delivery. **Nutrients**, v. 8, n. 8, Aug 2016. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548208> >.

BASHA, S.; SURENDRAN, N.; PICHICHERO, M. Immune responses in neonates. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 10, n. 9, p. 1171-84, Sep 2014a. ISSN 1744-8409. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088080> >.

_____. Immune responses in neonates. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 10, n. 9, p. 1171-84, Sep 2014b. ISSN 1744-8409. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088080> >.

BERNARD, H. et al. Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. **Allergy**, v. 69, n. 7, p. 888-97, Jul 2014. ISSN 1398-9995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24773443> >.

BLUTT, S. E.; CONNER, M. E. The gastrointestinal frontier: IgA and viruses. **Front Immunol**, v. 4, p. 402, Nov 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348474> >.

BOURGES, D. et al. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. **Mol Immunol**, v. 45, n. 12, p. 3354-62, Jul 2008. ISSN 0161-5890. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533264> >.

BRANDTZAEG, P. et al. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. **Immunol Rev**, v. 171, p. 45-87, Oct 1999. ISSN 0105-2896. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582165> >.

CERUTTI, A.; CHEN, K.; CHORNY, A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 273-93, 2011. ISSN 1545-3278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219173> >.

CHEN, K.; CERUTTI, A. Vaccination strategies to promote mucosal antibody responses. **Immunity**, v. 33, n. 4, p. 479-91, Oct 2010. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029959> >.

CIVARDI, E. et al. Enteral nutrition and infections: the role of human milk. **Early Hum Dev**, v. 90 Suppl 1, p. S57-9, Mar 2014. ISSN 1872-6232. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709462> >.

EUCLYDES, Marilene Pinheiro. Nutrição do lactente: Base Científica para uma alimentação adequada. Revisão de Edir de Oliveira Barbosa. 2. ed. Viçosa: UFV, 2000.

FAGARASAN, S.; HONJO, T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 1, p. 63-72, Jan 2003. ISSN 1474-1733. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12511876> >.

FUHRER, A. et al. Milk sialyllactose influences colitis in mice through selective intestinal bacterial colonization. **J Exp Med**, v. 207, n. 13, p. 2843-54, Dec 2010. ISSN 1540-9538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098096> >.

GOLDMAN, A. S. et al. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. **J Pediatr**, v. 100, n. 4, p. 563-7, Apr 1982. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6977634> >.

GUTZEIT, C.; MAGRI, G.; CERUTTI, A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. **Immunol Rev**, v. 260, n. 1, p. 76-85, Jul 2014a. ISSN 1600-065X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942683> >.

GREER, F. R. et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. **Pediatrics**, v. 121, n. 1, p. 183-91, Jan 2008. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166574> >.

HANSON, L. A. Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, v. 18, p. 241-67, 1961. ISSN 0020-5915. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13711373> >.

HAPFELMEIER, S. et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. **Science**, v. 328, n. 5986, p. 1705-9, Jun 2010. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576892> >.

HENNET, T.; BORSIG, L. Breastfed at Tiffany's. **Trends Biochem Sci**, v. 41, n. 6, p. 508-18, Jun 2016. ISSN 0968-0004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093946> >.

HIBEL, L. C.; SCHILTZ, H. Maternal and Infant Secretory Immunoglobulin A across the Peripartum Period. **J Hum Lact**, v. 32, n. 3, p. NP44-51, Aug 2016. ISSN 1552-5732. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467670> >.

HWANG, J. K.; ALT, F. W.; YEAP, L. S. Related Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination. **Microbiol Spectr**, v. 3, n. 1, p. MDNA3-0037-2014, Feb 2015. ISSN 2165-0497. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104555> >.

KELLER, R. et al. Intestinal IgA neutralizing antibodies in newborn infants following poliovirus immunization. **Pediatrics**, v. 43, n. 3, p. 330-8, Mar 1969. ISSN 0031-4005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4180265> >.

KULL, I. et al. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, n. 4, p. 755-60, Oct 2004. ISSN 0091-6749. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480312> >.

KUNZ, C.; LÖNNERDAL, B. Human-milk proteins: analysis of casein and casein subunits by anion-exchange chromatography, gel electrophoresis, and specific staining methods. **Am J Clin Nutr**, v. 51, n. 1, p. 37-46, Jan 1990a. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688683> >.

Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD 3517. Publication status and 48

_____. Human-milk proteins: analysis of casein and casein subunits by anion-exchange chromatography, gel electrophoresis, and specific staining methods. **Am J Clin Nutr**, v. 51, n. 1, p. 37-46, Jan 1990b. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1688683> >.

MEHTA, R.; PETROVA, A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. **J Perinatol**, v. 31, n. 1, p. 58-62, Jan 2011. ISSN 1476-5543. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20523299> >.

MOTA-FERREIRA, D. M. et al. Specific IgA and IgG antibodies in paired serum and breast milk samples in human strongyloidiasis. **Acta Trop**, v. 109, n. 2, p. 103-7, Feb 2009a. ISSN 1873-6254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007741> >.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. Imunobiologia de Janeway. Porto Alegre: ArtMed, 7^a edição. 2010.

_____. Specific IgA and IgG antibodies in paired serum and breast milk samples in human strongyloidiasis. **Acta Trop**, v. 109, n. 2, p. 103-7, Feb 2009b. ISSN 1873-6254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007741> >.

_____. Specific IgA and IgG antibodies in paired serum and breast milk samples in human strongyloidiasis. **Acta Trop**, v. 109, n. 2, p. 103-7, Feb 2009c. ISSN 1873-6254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007741> >.

PABST, O. New concepts in the generation and functions of IgA. **Nat Rev Immunol**, v. 12, n. 12, p. 821-32, Dec 2012. ISSN 1474-1741. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103985> >.

PETRECHEN, L. N. et al. Levels and complexity of IgA antibody against oral bacteria in samples of human colostrum. **Immunobiology**, v. 220, n. 1, p. 142-6, Jan 2015. ISSN 1878-3279. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175558> >.

SAITO, S. et al. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. **Clin Exp Immunol**, v. 94, n. 1, p. 220-4, Oct 1993. ISSN 0009-9104. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8403511> >.

SCHLISSEL, M. S. Regulating antigen-receptor gene assembly. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 11, p. 890-9, Nov 2003. ISSN 1474-1733. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668805> >.

SUZUKI, K.; FAGARASAN, S. Diverse regulatory pathways for IgA synthesis in the gut. **Mucosal Immunol**, v. 2, n. 6, p. 468-71, Nov 2009. ISSN 1935-3456. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19741602> >.

SUZUKI, Y. A.; SHIN, K.; LÖNNERDAL, B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. **Biochemistry**, v. 40, n. 51, p. 15771-9, Dec 2001. ISSN 0006-2960. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747454>>.

Transfer of antibody via mother's milk.

WANG, LEO D, AND MARCUS R CLARK. "B-Cell Antigen-Receptor Signalling in Lymphocyte Development." *Immunology* 110.4 (2003): 411–420. *PMC*. Web. 11 Dec. 2015.